



## 亜鉛経口投与による摂食促進効果に関する研究

著者	西内 美香
号	55
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	農博第1215号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00126272">http://hdl.handle.net/10097/00126272</a>

にしうち みか

氏 名（本 籍 地） 西内 美香

学 位 の 種 類 博士（農学）

学 位 記 番 号 農博第 1215 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 30 年 12 月 13 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 1 項

研 究 科 ， 専 攻 東北大学大学院農学研究科（博士課程）生物産業創成科学専攻

論 文 題 目 亜鉛経口投与による摂食促進効果に関する研究

博士論文審査委員 （主査）教授 駒井 三千夫

教授 戸田 雅子

教授 仲川 清隆

准教授 白川 仁

論文内容要旨

亜鉛経口投与による摂食促進効果  
に関する研究

東北大学大学院農学研究科

生物産業創成科学専攻

西内 美香

指導教員

駒井 三千夫 教授

## 緒論

高齢化率が21%を超えた社会を「超高齢社会」というが、日本は2007年に21%を超え、「超高齢社会」に突入した。このことは、総人口に対して65歳以上の高齢者人口の占める割合が増加したことを意味し、当然ながら病院に入院する患者の高齢化が進んでいることも示す。さらに、以前は侵襲の大きな手術の対象となる患者の年齢の上限は79歳くらいであったが、近年は80歳代でもADLが自立しているならば、心筋梗塞に対する開胸術や胃癌に対する開腹術を施行する時代となっている。また、高齢者の増加に伴い、誤嚥性肺炎も増加している。肺炎は日本人の死因の第3位であるがその9割以上が65歳以上の高齢者であり、高齢者の肺炎のおよそ7割以上が誤嚥性肺炎と報告されている。

高齢者の場合、大きな侵襲の手術後や誤嚥性肺炎の治療後に食欲が回復しない場合は、やむを得ず静脈栄養法で栄養管理を行う。静脈栄養法は、経腸栄養法と比較すると感染のリスクが大きいいため、なるべく早く経腸栄養法へ切り替えることが望まれる。管理栄養士はこのような場面で関わる仕事である。訪室することにより、個々の患者の嗜好を知り栄養補助食品を付加したり、形態を変化させるなど対応することができ、患者は少しずつ食べられるようになることが多いが、どうしても食べてもらえない場合は、口からの栄養摂取を諦めて経管栄養（経鼻栄養）もしくは胃瘻から栄養剤（濃厚流動食）投与法へ切り替えを行い、状態安定を保つケースも少なくない。

このような背景の下、近年「亜鉛」を投与すると食欲が回復するという報告があった。栄養補助食品には、亜鉛が入っている商品と入っていない商品があるが、元の職場では両タイプを患者の好みに合わせて提供していた。そこで誤嚥性肺炎で入院してきた患者で治療後に食欲が落ちてしまった患者に対し、血清亜鉛値を測定してみた所正常値下限ギリギリであった。そこで、これまで使用してきた亜鉛入り栄養補助食品を付加した所、翌日には食欲が出てきて5日後には経口より十分な栄養がとれるようになった。その後血清亜鉛値を測定してみた所、正常値まで上昇していたことが分かった。また、亜鉛と食欲について調べた所、当研究室においてもラットで経口からの亜鉛の投与が摂食量の増加をもたらすという報告があった。

亜鉛は、標準体重のヒトで体内に約2~3g存在する。これは、鉄にほぼ匹敵する値である。からだ全体に存在するが、主に骨格筋、骨、皮膚、肝臓、脳、腎臓などに分布し、ほとんどがタンパク質などの高分子と結合している。亜鉛含有タンパク質は、

いまや 3000 種類以上も同定されており、亜鉛の重要性がさらに高く評価されている。また、亜鉛には触媒機能があり、活性中心として酵素 300 種類以上に含まれるため、亜鉛不足の状態は、各種疾病の発症に深く関与している。

亜鉛の腸管からの吸収率は約 30%程度と言われ、吸収の過程で他の 2 価陽イオンである鉄や銅、カルシウムなどと拮抗することが報告されている。亜鉛の排泄は主に糞便を介して行われる。従って、代謝されて排泄された分は毎日補充されなければならない。しかし平成 25 年国民健康・栄養調査によると、亜鉛の平均摂取量は、成人男性 8.9 mg（中央値 8.6 mg）、成人女性 7.2 mg（中央値 6.9 mg）であり、半数以上の人が摂取推奨量（男性 10 mg/日、女性 8 mg/日）を満たしていない。

その要因としては、昨今調理済みの出来合い食物を食べる習慣が常習化し、食品添加物の摂取量が増加し、亜鉛キレート剤を多く摂取しているのではないかと危惧されている。その影響から若者や働き盛りの中高年においても亜鉛が低下している可能性が考えられる。一方高齢者においても、食事量の低下や栄養素吸収率の低下も加わり、血清亜鉛値は年齢と逆相関すると言われている。従って、近年では老若男女を問わず血清亜鉛値が低値の可能性があり、食欲不振や味覚異常を訴える人が増えている。

このようなことから、循環器医療の現場で経験していたことがある。それは、侵襲の大きな開心術後の患者に対し、亜鉛を付加しないまま経過観察するよりも、早めに亜鉛を経口から付加した時の方が食欲の回復が早まっているのではないかということである。食欲の回復は、術後の心臓リハビリにも影響をもたらす。食欲が回復してくると心臓リハビリへ積極的に取り組む傾向がみられ、順調に進めば退院が予定通りとなり、退院延期は減り患者及び病院側にとっても好ましいことにつながる。従って本研究では、侵襲の大きな手術後の患者の食欲不振に対する亜鉛経口投与による食欲促進効果について解析すると共に、ラットを用いて摂食促進作用のメカニズムを明らかにすることを目的とした。

## 第一章 周術期の血清亜鉛値と亜鉛入り栄養補助食品の有用性

侵襲の大きな手術後には、血清亜鉛値の低下が報告されている。加えて血清亜鉛値の低下は、食欲不振の誘因となり得ることが報告されている。今回我々は、手術前後における血清亜鉛値の推移を調査した。また食欲低下に陥っている症例に対し経口的

に亜鉛を付加し、食欲不振の改善の検討を行った。さらに術後血清亜鉛値の維持と平均在院日数に及ぼす効果を検討した。対象は、開心術および冠動脈バイパス移植術を施行した 38 症例とした。術後の食欲不振者に対してはすべて亜鉛入り栄養補助食品（亜鉛入りゼリー（Zn:23 mg/day）を付加し、「食欲不振者」とし、術後の食欲不振を認めなかった症例には亜鉛付加をせず「非食欲不振者」とした（Table 1-1）。術前の血清亜鉛値と年齢の関連を Fig. 1-1. に示した。術前・術後 1 日目および退院時に血清亜鉛値を測定し、両群における血清亜鉛値の推移を比較検討した。また術後 1 日目の血清亜鉛値の低い群が、食欲低下となっているのか否かを比較した（Table 1-2.）。研究における全てのデータに対し正規性の検定を行い、正規性が得られたものに関しては平均値±標準偏差で示し、得られないものは中央値（四分位）を示した。術後の経過期間を被験者内因子、群を被験者間因子とする混合計画の二元配置の分散分析（2-Way Mixed ANOVA）を行った。有意な交互作用がみられず、術後の経過期間が有意の場合、経過期間の多重比較を Bonferroni の補正にて行った。在院日数については、Mann-Whitney の U 検定を用い群間比較とした。統計解析は、IBM SPSS Statistics, Ver. 22 for Windows（IBM Co. USA）を用いた。相関係数は Pearson 相関係数を用いた。有意水準は 5 % 未満とした。その結果、食欲不振者の血清亜鉛値は非食欲不振者と同等に推移し（Fig. 1-2）、群間では差が有るとは言えなかったが、手術前後では有意に変動があった。また日にちが経つにつれて食欲不振症状は改善した。この際の平均在院日数は非食欲不振者と同程度であった（Fig. 1-3）。

以上より、周術期食欲不振症例への亜鉛付加は、食欲の回復を認める可能性が示唆され、血清亜鉛値の低下を防ぎ、在院期間の短縮に期待が持てるものと考えられた。しかし二価陽イオンの吸収への影響については、少数の症例でしか検討していなかったため、症例数を増やして検討する課題が残された。

## 第二章 周術期の血清亜鉛値と亜鉛付加による他の 2 価陽イオンの吸収及び摂食量について

第一章では侵襲の大きな手術後の患者に、亜鉛入り栄養補助食品を付加することで血清亜鉛値が上昇するかどうか亜鉛入り栄養補助食品の有用性を検討したが、亜鉛の

多量摂取と他の 2 価陽イオンの吸収障害の可能性についての問題が残された。そこで、亜鉛を付加することにより同じ 2 価陽イオンの吸収障害が起こり得るのか調べることにした。また、亜鉛入り栄養補助食品を付加することによってどのくらいの食事量が摂取できているのか、また食欲が変化しているか調べることにした。

対象者は、2016 年 6 月 20 日から 2018 年 7 月 31 日までの期間に冠動脈バイパス移植術又は弁形成術・弁置換術を施行した症例である。対象者は開心術後の 20 歳以上の患者とし、かつ経口摂取可能な患者 50 人とした (Table 2-1.)。食事内容は減塩食という同じ食種を食べている患者とした。減塩食には 1 日当たり亜鉛が 10.2mg 含まれ、一方亜鉛入り栄養補助食品 (亜鉛入りゼリー) で亜鉛 23mg を付加した減塩食には亜鉛 33.2mg が含まれる。対象者を 2 群に分け、亜鉛入りゼリーを付加した群 (以下、亜鉛付加有と略) 28 人とプラセボの亜鉛付加なしゼリーを付加した群 (以下、亜鉛付加無) 22 人とした。術後 2 日目 (亜鉛付加前) と術後 7 日目、術後 14 日目に採血 (亜鉛・銅・カルシウム・鉄・プレアルブミン) と食欲確認用紙を用いた主観的食欲感覚の評価 (Visual Analogue Scale (VAS) 法) を行い、血清亜鉛値と食欲の改善度と経口からの摂取量を照らし合わせ、関連性を評価した。研究における全てのデータは、平均値±標準偏差で示した。また、血清亜鉛値などの採血 5 項目や食欲確認の 3 項目、摂取カロリーと亜鉛付加の有無については、術後の経過期間を被験者内因子、群を被験者間因子とする混合計画の二元配置の分散分析 (2-Way Mixed ANOVA) を行った。有意な交互作用がみられず、術後の経過期間が有意の場合、経過期間の多重比較を Bonferroni の補正にて行った。有意な交互作用がみられた場合には、各術後の経過日数ごとに群間比較を t-test で行った。さらに群ごとの経過期間の多重比較を Bonferroni の補正にて行った。

その結果、血清二価陽イオン類の濃度の平均値を見ると、亜鉛 (Fig. 2-1.)、銅、カルシウム濃度は経過とともに両群とも上昇した (Fig. 2-2.)。しかし、これらの変化には有意な差が認められず、鉄濃度の変化もほとんど見られなかったため、いずれの二価陽イオンとも、亜鉛付加によって吸収が妨げられていないものと推察された。次に血清亜鉛値と VAS 法による違和感と体調の指標の変化の結果を比較したところ、2 群間に有意な差は認められなかったが (Fig. 2-3.)、体調では亜鉛付加有で術後 7 日目に平均値が高い値になっていた。さらに、VAS 法による食欲の程度については、Fig. 2-4. に示した。この指標も術後 7 日目の点数が「亜鉛付加有」群で平均値が上昇していたが、有意な差ではなかった。次に 1 日当たりの食事摂取量の変化について比

較したところ、両群とも日にちがたつにつれて摂取カロリーは増加していた。さらに術後7日目でのみ、亜鉛付加有群の方が亜鉛付加無群と比較して有意に摂取カロリーが多かった (Fig. 2-5.)。術後14日目の摂取カロリーの比較では、同程度という結果であったが、1日でも早く経口からの摂取カロリーが確保できれば、静脈栄養のラインを1日でも早く外すことができ、感染症に罹患するリスクを減らすことができる。さらにリハビリも行いやすくなる。このようなことから、術後早期に亜鉛付加を行うことは、リハビリを行う患者のために有効であると考えられた。

### 第三章 亜鉛経口投与によるラットの摂食促進効果に関する脳視床

#### 下部メタボローム解析

当研究室の大日向らの研究で、食欲が下がった亜鉛欠乏食給餌3日目のラットに亜鉛溶液を腹腔内投与しても（非経口投与）摂食量は上がらなかったが、経口的に与えると（胃内投与）摂食量が急に上昇した。よって、亜鉛経口投与による摂食量の上昇は、短時間で起きることと、消化管経由の亜鉛シグナルの中枢への伝達によって起きているものと推察された。そこで次に、同じ実験系で亜鉛投与ルートの違いによる脳の摂食調節領域における摂食調節因子の代謝物解析を、メタボローム解析によって行い、そのメカニズムを解明しようとした。

4週齢のSD系雄ラットを、4日間市販固型飼料（F-2、船橋農場）で馴化後、亜鉛欠乏食 (Table 3-1.) を2日間与えた。その後、硫酸亜鉛溶液（3 mg ZnSO<sub>4</sub>/5 ml）を経口投与（Zn-P0群）、または腹腔内投与（Zn-IP群）した。コントロール群としては、生理食塩水を経口投与した群（Saline-P0群）を設けた。2時間絶食させてからこれら実験溶液を投与し、3時間経過後に断頭を行い、脳の視床下部、海馬、扁桃体を摘出し、試料とした。メタボローム解析は、水溶性画分をトリメチルシリル（TMS）化および、メトキシ化の誘導体化前処理後、酒井らの方法に従って四重極型ガスクロマトグラフ質量分析計（SHIMADZU GCMS-TQ8040）を用いてMRMモードにて分離同定を行い、SIMCA Ver. 13（Umetrics）によって多変量解析を行った。さらにKEGG Pathway (<https://www.genome.jp/kegg/pathway.html>) 解析を行った。

脳の3部位がきちんと取れていることを、OPLS-DA判別分析で確認できた (Fig. 3-1.)。その結果、視床下部における代謝物の変動の解析結果を見ると、3群間で分布が



異なっていることが確認された (Fig. 3-2.)。そこで、多変量解析結果 (S-plot) の 2 群間比較をおこなったところ、Zn-P0 群と Zn-IP (亜鉛非経口 (腹腔内) 投与) 群との間には、大きな違いが認められた (Fig. 3-3、Table 3-2)。すなわち、経口投与群では非経口投与群と比べてシチジン-4TMS、ドーパミン-4TMS、ビオチン-3TMS、3-aminopropanoic acid-3TMS ( $\beta$ -アラニン)、の濃度が増加していた。さらに、Pathway 解析を行った結果、 $\beta$ -アラニンの代謝経路とその近傍にあるドーパミンの代謝経路等がヒットした (Fig. 3-4)。これらのうち、明確な差が認められた代謝物の量的な違いを Fig. 3-5 に示した。その結果、3-aminopropanoic acid-3TMS ( $\beta$ -アラニン)、ヒポタウリン-3TMS、ドーパミン-4TMS、ビオチン-3TMS とも Zn-P0 群で有意に多くなっている現象が確認された。これらの解析結果から、消化管経路の亜鉛投与が視床下部における摂食調節系のシグナルに大きく影響を与えていることが初めて示され、亜鉛の摂食亢進作用のメカニズムの一端が解明された。

## 総括

本研究では、食欲亢進作用を介した亜鉛の機能性を明らかにすることを目的として、ヒト試験で周術期の血清亜鉛値と亜鉛入り栄養補助食品の有用性に関する検討、亜鉛付加による他の 2 価陽イオンの吸収への影響及び、周術期の血清亜鉛値と摂食量に関する検討を行った。さらに、動物実験により亜鉛経口投与によるラットの摂食亢進効果に関する脳視床下部メタボローム解析を行った。これらの研究により、以下の知見を明らかにした。

1. 周術期食欲不振症例への亜鉛付加は、食欲を回復させる可能性が示され、血清亜鉛値の低下を防ぎ、在院期間の短縮にも期待がもてるものと考えられた。
2. 亜鉛経口付加により、血清二価陽イオン類の濃度の平均値を見ると、亜鉛、銅、カルシウム濃度は経過とともに両群とも上昇した。しかし、これらの変化には有意な差が認められず、鉄濃度の変化もほとんど見られなかったため、いずれの二価陽イオンとも、亜鉛付加によって吸収が妨げられていないものと推察された。VAS を用いて聞き取った「食欲の程度」も経過と共に亢進した。従って、食欲不振時の亜鉛付加による血清亜鉛値の上昇は、食欲の亢進と術後の回復に関与している可能性が示唆された。また亜鉛付加群は、付加無群に比べ術後 7 日目で有意に摂取カロリーが多かつ

た。1日でも早く栄養状態を良くしてリハビリを行わなければならない患者のためには、早期の亜鉛付加は有用であると考えられた。

3. ラットへの亜鉛経口投与では、視床下部の 3-aminopropanoic acid ( $\beta$ -アラニン)、ヒポタウリン、ドーパミンとビオチンの濃度が有意に増加しており、消化管経路の亜鉛投与が視床下部における摂食調節系のシグナルに大きく影響を与えていることが初めて示された。

本研究より、亜鉛の経口投与は食欲を回復させて摂取カロリーを増加させ病態を改善させることが示唆された。また、ラット脳・視床下部のメタボローム解析結果から、亜鉛経口投与による食欲亢進作用のメカニズムを推定することができた。

Table 1-1 周術期の亜鉛付加研究（その1）の対象患者 n=38

	食欲不振者 (亜鉛付加有)	非食欲不振者 (亜鉛付加無)	p
患者数 (名)	13	25	
男/女 (名)	8 / 5	19 / 6	n. s.
年齢 (歳)	67 ± 9	67 ± 9	n. s.
術前血清亜鉛値 (μg/dL)	79 ± 11	75 ± 15	n. s.

平均値±標準偏差

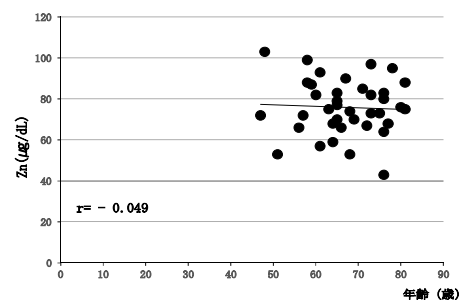


Fig. 1-1 術前血清亜鉛値と年齢の関係

Pearson 相関係数、 $p = 0.770$

Table 1-2. 亜鉛付加の有無と術後1日目の血清亜鉛値高低群の比較 n=38

	食欲不振者 (亜鉛付加有)	非食欲不振者 (亜鉛付加無)	合 計
(術後1日目)	人, (%)	人, (%)	人, (%)
血清亜鉛値の高い群 (46 μg/dL以上)	3, (18.8)	13, (81.2)	16, (100)
血清亜鉛値の低い群 (46 μg/dL以下)	10, (45.5)	12, (54.5)	22, (100)

Pearsonのカイ2乗検定、 $p = 0.087$

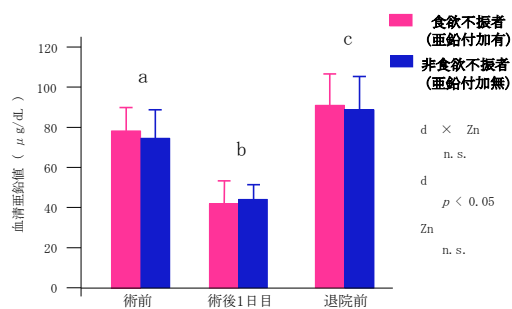


Fig. 1-2 血清亜鉛値の群間比較と経過日の比較

統計処理: 2-Way Mixed ANOVA

n. s. : 有意でない

a, b, c: 異なった文字間で有意差あり (Bonferroni)

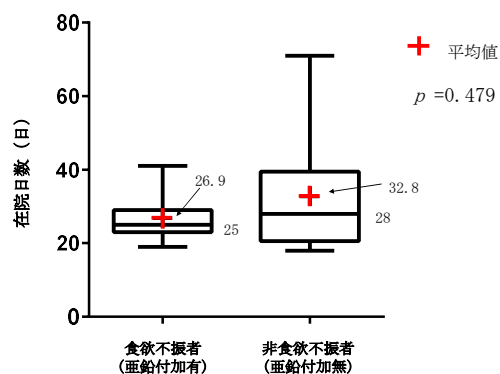


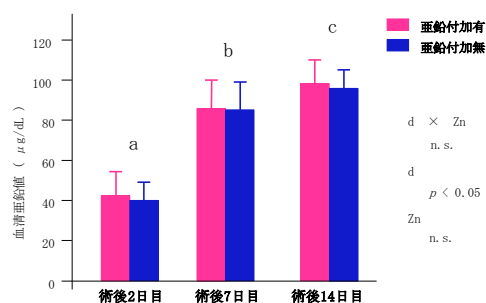
Fig. 1-3 亜鉛付加の有無と在院日数の比較

Mann-WhitneyのU検定

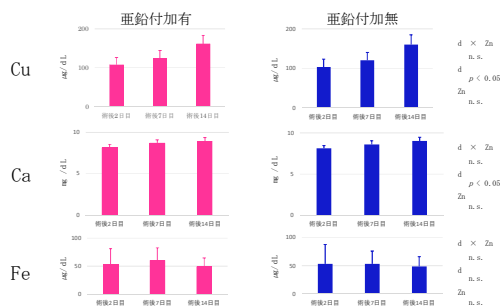
Table 2-1. 周術期の亜鉛付加研究（その2）の対象患者 n=50

	亜鉛付加有	亜鉛付加無	p
患者数 (名)	28	22	
男/女 (名)	19 / 9	14 / 8	n. s.
年齢 (歳)	69 ± 10	68 ± 11	n. s.
術後2日目の 血清亜鉛値 (μg/dL)	42.3 ± 12.0	40.2 ± 8.9	n. s.

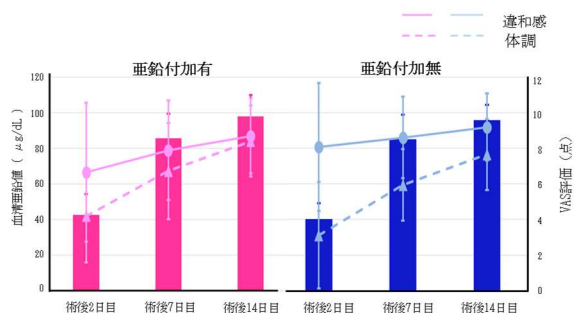
平均値±標準偏差



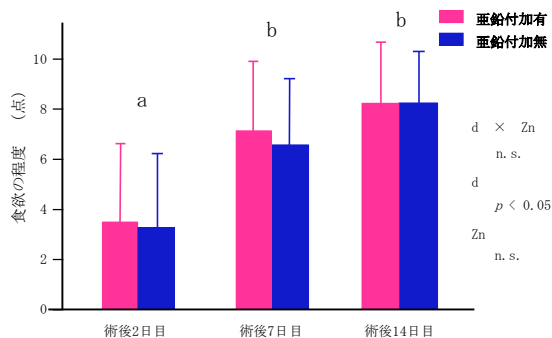
**Fig. 2-1 血清亜鉛値の変化**  
統計処理: 2-Way Mixed ANOVA  
n. s. : 有意でない  
a, b, c: 異なった文字間で有意差あり (Bonferroni)



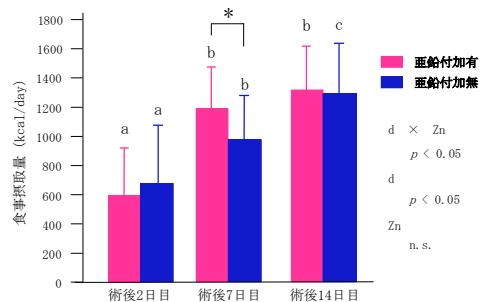
**Fig. 2-2 血清2価陽イオン濃度の変化 (2群間の比較)**  
統計処理: 2-Way Mixed ANOVA  
n. s. : 有意でない



**Fig. 2-3 血清亜鉛値とVAS法による違和感・体調指標の変化**



**Fig. 2-4 VAS法による食欲の程度の比較**  
統計処理: 2-Way Mixed ANOVA  
n. s. : 有意でない  
a, b : 異なった文字間で有意差あり (Bonferroni)



**Fig. 2-5 1日当たりの食事摂取量の変化**  
統計処理: 2-Way Mixed ANOVA  
n. s. : 有意でない  
a, b, c: 異なった文字間で有意差あり (Bonferroni) \*  $p < 0.05$  (t-test)

**Table 3-1 実験飼料の組成**

成分	g / kg 飼料
コーンスターチ	556.0
乾燥卵白	250.0
大豆油	50.0
スクロース	50.0
ミネラル混合 (亜鉛無添加)	40.0
セルロース	30.0
ビタミン混合	20.0
L-メチオニン	3.0
D-ビオチン	0.016

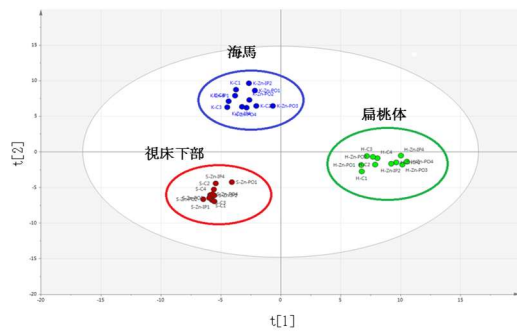


Fig. 3-1 脳3部位の水溶性画分代謝物の判別分析 (OPLS-DA)

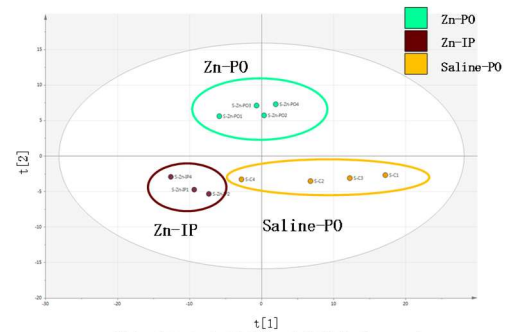


Fig. 3-2 視床下部における代謝物の判別分析 (OPLS-DA)

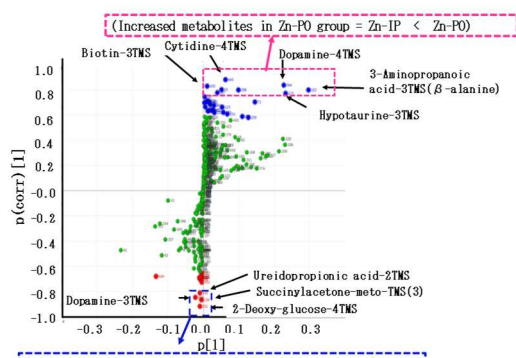


Fig. 3-3 水溶性画分の多変量解析 (S-plot)

Table 3-2 S-plot 解析において群間で有意差が認められた代謝物一覧

Zn-IP Group					Zn-PO Group				
Var ID	Var ID	p[1]	p[corr]		Var ID	Var ID	p[1]	p[corr]	
251	2-Deoxyglucose-meto-4TMS†	-0.0099542	* -0.917139		445	Cytidine-4TMS††	0.9831385	* 0.878660	
154	Succinylacetone-meto-3TMS (3)	-0.00492275	* -0.903448		384	Dopamine-3TMS††	0.1225448	* 0.839579	
265	Dopamine-3TMS†	-0.02177139	* -0.940739		439	Biotin-3TMS††	0.018462	* 0.826578	
395	Ureidopropionic acid-2TMS†	-0.00965359	* -0.888463		35	3-Aminopropanoic acid-3TMS††	0.0523946	* 0.801398	
352	Ureonic acid-2TMS	-0.00444833	-0.724927		162	3-Aminopropanoic acid-3TMS††	0.2981339	* 0.796292	
204	3-Hydroxyisopropionic acid-3TMS	-0.00848877	-0.702282		298	Sorbose-meto-3TMS (2)††	0.0802869	* 0.796217	
369	Dopa-4TMS	-0.00393901	-0.692283		257	Octopamine-4TMS††	0.0402943	0.773885	
402	Metaphosphite-2TMS	-0.00555279	-0.690258		170	Hypotaourine-3TMS††	0.2228970	0.759696	
415	Decarboxysuccinic acid-2TMS	-0.00857677	-0.688056		167	3-Hydroxyisopropionic acid-2TMS	0.0643559	0.742548	
152	3-Methylcrotonylglyoxal-2TMS	-0.00526892	-0.684791		235	Fucose-meto-4TMS (2)	0.0181607	0.711274	
424	Inositol phosphate-3TMS	-0.13328490	-0.679711		214	Xylitol-3TMS	0.0122822	0.704859	
333	Glucuronic acid-meto-3TMS (1)	-0.00548892	-0.674209		400	Tryptamine-3TMS	0.0178082	0.703880	
267	4-Methylsuccinic acid-2TMS	-0.00342292	-0.659833		71	4-Methylpyridic acid-2TMS	0.1467539	0.702229	

Var ID, variable identification:

\*  $0.8 < p(\text{corr}) < 1.0$  or  $-1.0 < p(\text{corr}) < -0.8$ , indicating that the data are statistically significant.

†, significantly increased metabolites compared with Zn-PO group. ( $p < 0.05$ , by Student's t-test.)

††, significantly increased metabolites compared with Zn-IP group. ( $p < 0.05$ , by Student's t-test.)

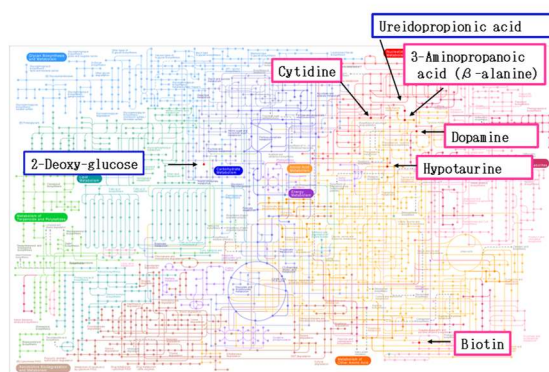
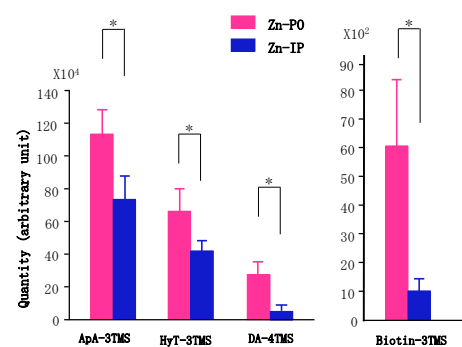


Fig. 3-4 KEGG マップによるPathway 解析



ApA: 3-aminopropanoic acid HyT: Hypotaourine DA: Dopamine

Fig. 3-5 Zn-POとIP群で違いがみられた代表的代謝物

\*  $p < 0.05$  (t-test)

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名	西内 美香
審 査 委 員	主査：教授 駒井 三千夫 副査：教授 戸田 雅子      教授 仲川 清隆      准教授 白川 仁
学 位 論 文 題 目	亜鉛経口投与による摂食促進効果に関する研究
論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨	
<p>本研究は、食欲亢進作用を介した経口摂取亜鉛の機能性を明らかにすることを目的として行われた。当人は、病院の管理栄養士及び大学の准教授として勤務しながら、社会人博士課程に在籍して研究に励んだ。先ず、ヒト試験で周術期の栄養状態と亜鉛入り栄養補助食品の有用性に関する研究を行ってから、亜鉛付加による他の2価陽イオンの吸収への影響の有無について検討して、さらに周術期の血清亜鉛値と摂食量に関する研究を行った。最後に、亜鉛の機能性のメカニズムの解明として、動物実験によって亜鉛経口投与によるラットの摂食亢進効果に関する脳・視床下部メタボローム解析を行った。これらの研究により、以下の知見を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 周術期食欲不振症例への経口亜鉛付加は、食欲を回復させる可能性が示され、血清亜鉛値の低下を防ぎ、在院期間の短縮にも有効であることがわかった。</li> <li>2. 周術期における亜鉛経口付加により、血清2価陽イオン類の濃度変化を見ると、亜鉛・銅・カルシウムの濃度は術後の経過とともにむしろ上昇し、鉄の濃度も低下しなかった。よって、いずれの2価陽イオンとも、亜鉛付加によって吸収が妨げられていないものと推察された。VASを用いて聞き取った「食欲の程度」は、経過と共に亢進した。従って、食欲不振時の亜鉛付加による血清亜鉛値の上昇は、食欲の亢進と術後のQOLの回復に関与している可能性が示唆された。また亜鉛付加群は、付加無群に比べ術後7日目で有意に摂取カロリーが多かった。これらのことから、1日でも早く栄養状態を良くしてリハビリを行わなければならない患者のためには、早期の亜鉛付加は有用であると考えられた。</li> <li>3. ラットへの亜鉛経口投与による視床下部メタボローム解析の結果から、亜鉛非経口投与群と比べて視床下部の3-aminopropanoic acid (<math>\beta</math>-アラニン)、ヒポタウリン、ドーパミンとビオチンの濃度が有意に増加しており、消化管経路の亜鉛投与が視床下部における摂食調節系のシグナル（総合すると促進系シグナル）に影響を与えていることが初めて示された。</li> </ol> <p>本研究により、亜鉛の経口投与は食欲を回復させて摂取カロリーを増加させ、病態を改善させることが示唆された。また、ラット脳・視床下部のメタボローム解析結果から、亜鉛経口投与による食欲亢進作用のメカニズムを推定することができた。</p> <p>以上の研究成果から、審査委員一同は、本研究者に博士（農学）の学位を授与するに値すると判定した。</p>	